

PCT

Oficina Internacional

**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**

(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : C07C 235/34, A61K 31/165		A1	(11) Número de publicación internacional: WO 99/41229
			(43) Fecha de publicación internacional: 19 de Agosto de 1999 (19.08.99)
(21) Solicitud internacional: PCT/MX99/00004		(81) Estados designados: CA, US, Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Fecha de la presentación internacional: 11 de Febrero de 1999 (11.02.99)			
(30) Datos relativos a la prioridad: 981177 11 de Febrero de 1998 MX (11.02.98)		Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional. Antes de la expiración del plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, será publicada nuevamente si se reciben modificaciones.</i>	
(71)(72) Solicitantes e inventores: CARVAJAL SANDOVAL, Guillermo [MX/MX]; Calle Cocoteros 177, Colonia Nueva Santa María, Mexico, D.F. 02800 (MX). MEZA TOLEDO, Sergio Enrique [MX/MX]; Edificio Encino Depto. 106, Calle Carpio 99, Colonia Santa María la Ribera, Mexico, D.F. 06400 (MX).			
(54) Title: HALOGENATED PHENYL ALCOHOL AMIDES (LIGANDS OF GABA _B RECEPTOR) HAVING AN ANTICONVULSANT ACTIVITY			
(54) Título: FENIL ALCOHOL AMIDAS HALOGENADAS (LIGANDOS DEL RECEPTOR GABA _B) QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANTICONVULSIONANTE			
(57) Abstract			
<p>New anticonvulsant compounds have been synthesized with a chlorine or fluorine atom in the position para of the phenyl ring. These compounds include DL-2-hydroxy-2-(4'-chlorophenyl)butyramide, DL-2-hydroxy-2-(4'-fluorophenyl)butyramide, DL-3-hydroxy-3-(4'-chlorophenyl)pentanamide, DL-3-hydroxy-3-(4'-fluorophenyl)pentanamide, DL-4-hydroxy-4-(4'-chlorophenyl)hexanamide and DL-4-hydroxy-4-(4'-fluorophenyl)hexanamide. Said compounds have a rather significant anticonvulsant activity against convulsions produced by pentylene tetrazol, as well as unexpected properties in particular a high affinity to the GABA_B receptor in addition to a sustained anticonvulsant activity. The invention also relates to methods for the synthesis of halogenated phenyl alcohol amides such as indicated in the examples given in the disclosure.</p>			
(57) Resumen			
<p>Se sintetizaron nuevos compuestos anticonvulsiantes con un átomo de cloro o flúor en la posición para del anillo fenilo. Estos compuestos incluyen a la DL-2-hidroxi-2-(4'-clorofenil)butiramida, la DL-2-hidroxi-2-(4'-fluorofenil)butiramida, la DL-3-hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanamida, la DL-3-hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanamida, la DL-4-hidroxi-4-(4'-clorofenil)hexanamida, y la DL-4-hidroxi-4-(4'-fluorofenil)hexanamida. Los compuestos mencionados presentan una actividad anticonvulsionante bastante significativa contra las convulsiones producidas por el pentilenotetrazol, así como propiedades inesperadas, particularmente una alta afinidad hacia el receptor GABA_B además de una prolongada actividad anticonvulsionante. La invención también incluye los métodos para la síntesis de las fenil alcohol amidas halogenadas tal y como se indica en los ejemplos.</p>			

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de Macedonia	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia	ML	Malí	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	MN	Mongolia	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	IE	Irlanda	MR	Mauritania	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MX	México	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	NE	Níger	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NL	Países Bajos	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Noruega	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NZ	Nueva Zelandia	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular Democrática de Corea	PL	Polonia		
CM	Camerún	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CU	Cuba	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
CZ	República Checa	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DE	Alemania	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
DK	Dinamarca	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estonia						

FENIL ALCOHOL AMIDAS HALOGENADAS (LIGANDOS DEL RECEPTOR GABA_B) QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANTICONVULSIONANTE

CAMPO TECNICO

La presente invención se relaciona con ligandos nuevos del receptor GABA_B (ácido γ -aminobutírico), particularmente hidroxiamidas, las cuales presentan actividad anticonvulsionante, y con métodos para la preparación de tales compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los compuestos (\pm)-4-hidroxi-4-fenilhexanamida (DL-HEPB), (\pm)-3-hidroxi-3-fenilpentanamida (DL-HEPP) y (\pm)-2-hidroxi-2-fenilbutiramida (DL-HEPA), presentan un amplio espectro de actividad anticonvulsionante. Ellos protegen a los ratones contra las convulsiones provocadas por el pentilenotetrazol, la bicuculina, la 4-aminopiridina, la tiosemicarbazida y el electrochoque máximo. Ver Carvajal y cols., *Biochem. Pharmacol.* 13, 1059 (1964), Pérez-de-la-Mora y cols., *Biochem. Pharmacol.* 22, 2635 (1973) y Meza-Toledo y cols., *Arzneim. Forsch.* 40 (II), 1289 (1990). Tanto el DL-HEPB como el DL-HEPP también protegen a gatos y ratas contra el kindling hipocampal. Ver Solís y cols., *Neurobiología, Symposium Internacional*, pp. 83-94, (1979) y Solís y cols., *Arch. Neurocién. (Méx.)* 1, 99 (1996). Además, el DL-HEPP protege a ratas contra el síndrome de abstinencia al ácido γ -aminobutírico (GABA), éste es un modelo de epilepsia focal, el cual ha mostrado una resistencia extraordinaria a los antiepilépticos clásicos. Ver Brailowsky y cols., *Epilepsy Res.* 11, 167 (1992). El DL-HEPP también produce una disminución significativa de las descargas focales en el modelo congénito de epilepsia tipo ausencias en la rata de Estrasburgo (GAERS), éste es un modelo de epilepsia generalizada no convulsiva, en el cual los antagonistas hacia los receptores GABA_B presentan actividad anticonvulsionante. Ver Brailowsky y cols., citado arriba, Liu, y cols., *Neurosci.* 48, 87 (1992), Marescaux y cols., *Pharmacol. Commun.* 2, 57 (1992) y Froestl y cols., *J. Med. Chem.* 38, 3313 (1995). En la búsqueda de nuevos compuestos con una actividad anticonvulsionante elevada, se sintetizó una serie nueva de hidroxiamidas halogenadas, las cuales presentaron una alta afinidad hacia el receptor GABA_B además de una actividad anticonvulsionante bastante significativa.

DESCRIPCION DETALLADA

Se sintetizaron compuestos con un átomo de cloro ó flúor en la posición para del anillo fenilo de una serie homóloga de fenil alcohol amidas. Los compuestos preparados son nombrados como: DL-2-hidroxi-2-(4'-clorofenil)butiramida (DL-
5 CI-HEPA , 1), DL-2-hidroxi-2-(4'-fluorofenil)butiramida (DL-F-HEPA, 2), DL-3-hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanamida (DL-CI-HEPP, 3), DL-3-hidroxi-3-(4'-fluorofenil) pentanamida (DL-F-HEPP, 4), DL-4-hidroxi-4-(4'-clorofenil)hexanamida (DL-CI-HEPB, 5), y DL-4-hidroxi-4-(4'-fluorofenil) hexanamida (DL-F-HEPB ,6). Los compuestos mencionados presentaron diferencias inesperadas en actividad
10 anticonvulsionante con respecto a los compuestos no halogenados. Se utilizó la prueba del pentilenotetrazol para evaluar la actividad anticonvulsionante de cada compuesto. Como puede observarse en la Tabla 1, los compuestos 1, 3 y 5 presentaron una actividad anticonvulsionante inusualmente alta, siendo superior en dos a tres veces con respecto a la actividad que presentaron los
15 compuestos no halogenados. En el ejemplo 4 de la parte inferior, se observó que los compuestos 2, 4 y 6 también presentaron diferencias inesperadas en el tiempo de duración de su actividad anticonvulsionante, con respecto a la actividad de los compuestos no halogenados. Como puede observarse en la Tabla 2, a los tiempos de 4 h a 6 h posteriores a su administración, los
20 compuestos 2, 4 y 6 presentaron una actividad anticonvulsionante de dos a tres veces superior con respecto a la actividad de los compuestos no halogenados. Lo anterior fué particularmente inesperado basados en la naturaleza de ésos compuestos, y demuestra que existen diferencias inesperadas sustanciales en la actividad de los compuestos mencionados. Basados en el efecto protector de
25 los compuestos de la invención contra las convulsiones producidas por el pentilenotetrazol, puede esperarse que sean efectivos en el tratamiento de la epilepsia tipo ausencias. Para las fenil alcohol amidas, se evaluó la inhibición de la unión específica del R-[³H]-baclofén a los receptores GABA_B, en membranas sinápticas crudas de cerebro de rata. Como se observa en la Tabla 1, las fenil
30 alcohol amidas mostraron una alta afinidad hacia el receptor GABA_B. Los compuestos 1 y 3 fueron tan potentes como el GABA y el R-baclofén y fueron los más potentes de los compuestos evaluados. Los compuestos DL-HEPA,

DL-HEPP y DL-HEPB fueron tan potentes como el DL-baclofén. Los compuestos 2, 4 y 6 fueron menos activos que el DL-2-hidroxisaclofén. El compuesto 5, fué el menos activo de todas las series estudiadas. Se encontró una relación lineal entre los valores de pK_i , en mol/l, y los valores de pDE_{50} , en 5 mol kg^{-1} , para la actividad anticonvulsionante, de las amidas DL-HEPA, DL-HEPP, DL-HEPB y para los compuestos 1 y 3. La ecuación obtenida fué: $pK_i = 4.55 + 0.72 pDE_{50}$, $r^2 = 0.92$. Para los compuestos 2, 4, 5 y 6, no se observó ninguna relación entre los valores de pK_i y los valores de pDE_{50} para la actividad anticonvulsionante. Adicionalmente, el R-baclofén (un agonista de los receptores $GABA_B$) antagonizó muy eficientemente la actividad anticonvulsionante del DL-HEPP y del compuesto 3 (Fig. 5). Los resultados anteriores, así como la actividad protectora del DL-HEPP en el modelo de epilepsia denominado GAERS, apoyan la noción de que algunas de las fenil alcohol amidas anticonvulsionantes son antagonistas del receptor $GABA_B$. Ver Liu, y cols., *Neurosci.* 48, 87 (1992), Marescaux y cols., *Pharmacol. Commun.* 2, 57 (1992) y Brailowsky, y cols., citado arriba. A la fecha, se han sintetizado sólo un número reducido de antagonistas hacia los receptores $GABA_B$ que penetren la barrera hematoencefálica, por ello su potencial terapéutico no se ha evaluado completamente. Los principales antagonistas conocidos hacia los receptores $GABA_B$ presentan en su estructura la cadena principal del GABA la cual está unida a sustituyentes hidrofóbicos. Adicionalmente, algunos de ellos contienen sustituciones isostéricas del grupo carboxilato del GABA por grupos fosfatos, fosforilos ó sulfatos que están unidos a sustituyentes hidrofóbicos. Ver Kerr y cols., *Med. Res. Rev.* 12, 593 (1992), Bowery, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 33, 109 (1993) y Froestl y cols., *J. Med. Chem.* 38, 3313 (1995). Los compuestos de ésta invención no están relacionados estructuralmente con los principales antagonistas conocidos hacia los receptores $GABA_B$, y consecuentemente ellos representan una familia nueva de antagonistas hacia los receptores $GABA_B$ los cuales poseen actividad anticonvulsionante in vivo. Por lo anterior, los compuestos de la invención poseen un mecanismo de acción novedoso que explica su actividad anticonvulsionante.

En los ejemplos siguientes, los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electrotermal y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron

- en un espectrómetro Perkin Elmer 1310. Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se realizaron en un espectrómetro Varian EM 360-L. Los valores de desplazamiento químico se indican en δ (ppm); se utilizaron CDCl_3 y DMSO-d_6 como disolventes y TMS como estándar interno.
- 5 Los análisis elementales fueron realizados por los laboratorios Galbraith, Inc., de Knoxville, TN (USA) y las diferencias obtenidas con respecto a los valores teóricos fueron de $\pm 0.5 \%$, con excepción de algunos valores indicados.

EJEMPLO 1

Preparación de la DL-2-hidroxi-2-(4'-clorofenil)butiramida, DL-Cl-HEPA (1)

- 10 El compuesto **1** se obtuvo mediante una condensación entre la 4'-cloropropiofenona y el cianuro de sodio en medio ácido (Fig. 1).

Precaución: ¡Se libera cianuro de hidrógeno! A una mezcla agitada conteniendo: 4'-cloropropiofenona (22.61 g, 0.1342 moles), cianuro de sodio (16.4 g, 0.3347 moles), éter etílico (80 ml) y agua (100 ml), se le adicionó HCl al

15 37 % (28 ml, 0.34 moles). La temperatura se mantuvo entre 2 y 5 °C durante la adición la cual requirió de 2 h. Posteriormente, la agitación se continuó durante 5 h adicionales a una temperatura de 10 a 15 °C. Entonces, la fase etérea se separó y se le adicionó agua (20 ml), para disolver las sales. Después, la solución acuosa se extrajo con 3 porciones de 50 ml de éter. Los extractos

20 etéreos combinados se concentraron a presión reducida de 20-30 mm de Hg. El aceite residual se enfrió, se le adicionó HCl al 37 % (32 ml) y se saturó a 5-10 °C con $\text{HCl}_{(g)}$, manteniéndose a temperatura ambiente durante 18 h, apareciendo un precipitado. El exceso de HCl se removió haciendo fluir aire a través de la solución. El precipitado se filtró y se recristalizó con benceno

25 obteniéndose 15.1 g (52.7 %) de **1**, p.f. 122-123 °C ; RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) δ : 0.9 (t, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.1 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.4 (s, 1H, $-\text{OH}$), 6.6 (bs, 1H, $-\text{NH}-$), 7.1 (bs, 1H, $-\text{NH}-$), 7.3 (d, 2H, H fenilo), 7.6 (d, 2H, H fenilo) ; IR (KBr) : 3470, 3280, 1661 cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}$) : C, H, N, O, Cl.

EJEMPLO 2

- 30 *Preparación de la DL-2-hidroxi-2-(4'-fluorofenil)butiramida, DL-F-HEPA (2)*

El compuesto **2** se obtuvo mediante una condensación entre la 4'-fluoropropiofenona y el cianuro de sodio en medio ácido (Fig. 1).

Precaución: ¡Se libera cianuro de hidrógeno! A una mezcla agitada
conteniendo: 4'-fluoropropiofenona (101.84 g, 0.67 moles), cianuro de sodio (82
g, 1.67 moles), éter etílico (80 ml) y agua (100 ml), se le adicionó HCl al 37 %
(140 ml, 1.7 moles). La temperatura se mantuvo entre 2 y 5 °C durante la
5 adición la cual requirió de 2.5 h. Posteriormente, la agitación se continuó
durante 5 h adicionales a una temperatura de 10 a 15 °C. Entonces, la fase
etérea se separó y se le adicionó agua (100 ml), para disolver las sales.
Después, la solución acuosa se extrajo con 4 porciones de 50 ml de éter. Los
extractos etéreos combinados se concentraron a presión reducida de 20-30 mm
10 de Hg. El aceite residual se enfrió, se le adicionó HCl al 37 % (160 ml) y se
saturó a 5-10 °C con HCl(g), manteniéndose a temperatura ambiente durante 18
h, apareciendo un precipitado. El exceso de HCl se removió haciendo fluir aire a
través de la solución. El precipitado se filtró y se recristalizó con benceno
obteniéndose 66.2 g (50.2 %) de 2, p.f. 109-110 °C ; RMN-¹H (CDCl₃/DMSO-d₆)
15 δ : 0.9 (t, 3H, -CH₃), 2.1 (q, 2H, -CH₂-), 5.2 (s, 1H, -OH), 6.2 (bs, 1H, -NH-), 6.9-
7.3 (bs, 1H, -NH-), 6.9-7.3 (m, 2H, H fenilo), 7.5-7.9 (m, 2H, H fenilo) ; IR (KBr) :
3350, 3160, 1650 cm⁻¹. Anal. (C₁₀H₁₂NO₂F) : C, H, N, O, F.

EJEMPLO 3

Preparación de la DL-3-hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanamida, DL-CI-HEPP (3)

20 El compuesto 3 se preparó mediante una condensación entre el bromoacetato
de etilo y la 4'-cloropropiofenona, en presencia de zinc, formándose el
hidroxiéster 3a, el cual al tratarse con hidróxido de amonio condujo a la amida 3
(Fig. 2).

A. Preparación del DL- 3-hidroxi-3-(4'-clorofenil) pentanoato de etilo (3a)

25 A una solución agitada que contenía: 4'-cloropropiofenona (50.55 g, 0.3 moles),
bromoacetato de etilo (34.3 g, 0.206 moles), benceno (40 ml) y éter etílico (10
ml), se le adicionó zinc activado (20.92 g, 0.32 moles) durante un período de
1.5 h y se reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se hidrolizó con H₂SO₄ al
10 % (200 ml) y la capa orgánica se lavó sucesivamente con: H₂SO₄ al 5 %
30 (100 ml), Na₂CO₃ al 10 % (25 ml), H₂SO₄ al 5 % (25 ml) y agua (50 ml). La capa
orgánica se separó y las soluciones ácidas combinadas se extrajeron con dos
porciones de 50 ml de éter etílico cada una. Los extractos etéreos y la capa
orgánica separada inicialmente se reunieron, se secaron sobre MgSO₄, se

filtraron y se concentraron. El residuo se destiló fraccionadamente a presión reducida obteniéndose 51.2 g (96.9 %) de **3a**, p.eb. 164-165 °C/18 mm Hg ; RMN-¹H (CDCl₃) δ : 0.8 (t, 3H, -CH₃), 1.2 (q, 3H, -COO-CH₂CH₃), 1.8 (q, 2H, -CH₂Me), 3.0 (m, 2H, -CH₂-), 4.1 (q, 2H, -COOCH₂Me), 4.4. (s, 1H, -OH), 7.4 (d, 3H, H fenilo), 7.9 (d, 1H, H fenilo) ; IR (CHCl₃) 3465, 1708 cm⁻¹.

B. Preparación de la DL-3-Hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanamida (3)

Una mezcla que contenía: compuesto **4a** (49 g, 0.191 moles), etanol (200 ml) y hidróxido de amonio al 28 % (200 ml) se enfrió a 0 °C y se saturó con amoníaco gaseoso. El matraz se tapó con un tapón de caucho y se mantuvo a temperatura ambiente durante 27 días. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se adicionó NaCl sólido (15 g) y se extrajo con cuatro porciones de 150 ml de éter etílico. Los extractos etéreos reunidos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se lavó con n-hexano y se recrystalizó con agua obteniéndose 19.2 g (44.2 %) de **3**, p.f. 99-100 °C ; RMN-¹H (CDCl₃) δ : 0.8 (t, 3H, -CH₃), 1.7 (q, 4H, -CH₂Me), 2.7 (s, 2H, -CH₂-CO-), 4.3 (s, 1H, -OH), 5.9 (bs, 2H, -NH₂), 7.2 (s, 4H, H fenilo) ; IR (KBr) : 3440, 3140, 1661 cm⁻¹. Anal. (C₁₁H₁₄NO₂Cl) : C, H, N, O, Cl.

EJEMPLO 4

Preparación de la DL-3-hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanamida, DL-F-HEPP (4)

El compuesto **4** se preparó mediante una condensación entre el sodio acetonitrilo y la 4'-fluoropropiofenona, formándose el nitrilo **4a**, el cual al tratarse con peróxido de hidrógeno en medio alcalino produjo **4** (Fig. 3).

A. Preparación del DL-3-Hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanonitrilo (4a)

A una mezcla agitada que contenía sodamida (23.4 g, 0.6 moles) en amoníaco líquido (200 ml) (preparada a partir de sodio (13.8 g, 0.6 moles)), se le adicionó una solución de acetonitrilo (24.6 g, 0.6 moles) disuelto en tetrahidrofurano (600 ml), durante un período de 20 min y se continuó la agitación por 35 min adicionales. Posteriormente, se agregó la 4'-fluoropropiofenona (91.2 g, 0.6 moles) solubilizada en tetrahidrofurano (600 ml), y se agitó durante 20 min. Después la mezcla de reacción se vertió en una suspensión de cloruro de amonio (80 g) en amoníaco líquido (200 ml). Se dejó evaporar el amoníaco y el residuo sólido se trató con HCl 3N (400 ml) y se extrajo con dos porciones de

150 ml de tetrahidrofurano cada una. Después, los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron. El residuo se recrystalizó con hexano obteniéndose 69.5 g (60 %) de **4a**, p.f. 76-77 °C ; RMN-¹H (CDCl₃) δ : 0.8 (t, 3H, -CH₃), 2.0 (q, 2H, -CH₂Me), 2.6 (s, 1H, -CH₂CN), 2.8 (s, 1H, -OH), 6.9-7.2 (m, 2H, H fenilo), 7.2-7.4 (m, 2H, H fenilo); IR (KBr) 3410, 2240 cm⁻¹.

B. Preparación de la DL-3-Hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanamida (4)

Compuesto **4a** (57.9 g, 0.3 moles), peróxido de hidrógeno al 18.1 % (315 ml, 1.6769 moles), etanol absoluto (150 ml) y NaOH 6N (15 ml), se mezclaron cuidadosamente y se agitaron durante 10 h manteniendo la temperatura entre 40-50 °C. Después la mezcla de reacción se neutralizó con H₂SO₄ al 5 % y se extrajo con cuatro porciones de 50 ml de éter etílico cada una. Los extractos etéreos reunidos se concentraron a sequedad y el residuo se recrystalizó con benceno obteniéndose 49.1 g (77.6 %) de **4**, p.f. 86-87 °C ; RMN-¹H (CDCl₃) δ : 0.8 (t, 3H, -CH₃), 1.8 (q, 4H, -CH₂Me), 2.7 (s, 2H, -CH₂-CO-), 5.0 (s, 1H, -OH), 5.7 (bs, 1H, -NH-), 6.9-7.2 (bs, 1H, -NH-), 6.9-7.6 (m, 4H, H fenilo) ; IR (KBr) : 3340, 3160, 1645 cm⁻¹. Anal. (C₁₁H₁₄NO₂F) : C, H, N, O, F.

EJEMPLO 5

Preparación de la DL-4-hidroxi-4-(4'-clorofenil)hexanamida, DL-CI-HEPB (5)

El compuesto **5** se preparó mediante una condensación entre la 4'-cloropropiofenona y el succinato de dietilo, en presencia de hidruro de sodio, seguida por una ciclización bajo condiciones ácidas para producir la DL-5-etil-5-(4'-clorofenil)butirolactona (**5a**). El tratamiento de ésta con amoníaco bajo presión produjo **5** (Fig. 4).

A. Preparación de la DL-5-etil-5-(4'-clorofenil)butirolactona (5a)

A una solución que contenía: 4'-cloropropiofenona (25.27 g, 0.15 moles), benceno (150 ml), succinato de dietilo (78.3 g, 0.45 moles), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le adicionó hidruro de sodio (10.8 g, 0.45 moles) y etanol absoluto (2.2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 h en un baño con hielo. Después se acidificó con ácido acético (42 ml), se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con cuatro porciones de 50 ml de éter etílico cada una. Se separó la fase orgánica y la solución acuosa se extrajo con 4 porciones de 50 ml de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución de

Na₂CO₃ al 5 %. La solución alcalina se acidificó con H₂SO₄ al 98 % y se extrajo con dos porciones de 50 ml de éter etílico cada una. La fracción etérea de la fase ácida se reunió con la extraída de la fase alcalina, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo aceitoso
5 obtenido (42 g), está compuesto principalmente por productos de condensación. Este producto aceitoso, ácido acético glacial (120 ml), HBr al 48 % (80 ml) y agua (40 ml), se refluaron durante 26 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con 4 porciones de 50 ml de éter etílico cada una. Las fases orgánicas reunidas se
10 lavaron con una solución de NaHCO₃ al 5 % y la fase etérea se guardó. La fase alcalina se acidificó con H₂SO₄ al 98 % y se extrajo con dos porciones de 50 ml de éter etílico cada una. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo obtenido se trató otra vez con HBr como se mencionó previamente. La fracción etérea de éste segundo tratamiento se reunió con la solución etérea
15 separada inicialmente de la reacción original. Estas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se destiló fraccionadamente a presión reducida obteniéndose 21.5 g (63.9 %) de 5a, p.eb. 192-193 °C / 15 mm Hg ; RMN-¹H (CDCl₃) δ : 0.8 (t, 3H, -CH₃), 1.9 (q, 2H, -CH₂Me), 2.5 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 7.3
20 (s, 4H, H fenilo) ; IR (CHCl₃): 1765 cm⁻¹.

B. Preparación de la DL-4-hidroxi-4-(4'-clorofenil)hexanamida (5)

Una mezcla de 5a (20 g, 0.0891 moles) y amoníaco líquido (100 ml), se calentó en una bomba Parr a 100-105 °C (68 atm) durante 2 h. Se eliminó el exceso de amoníaco y el residuo sólido se recrystalizó con agua obteniéndose 7.0 g (32.5
25 %) de 5, p.f. 106-107 °C ; RMN-¹H (CDCl₃/DMSO-d₆) δ : 0.8 (t, 3H, -CH₃), 1.9 (q, 2H, -CH₂Me), 2.1 (s, 4H, -CH₂-CH₂-), 4.9 (s, 1H, -OH), 6.1 (bs, 1 H, -NH-), 6.7 (bs, 1H, -NH-), 7.4 (s, 4H, H fenilo) ; IR (KBr) : 3320, 3150, 1675 cm⁻¹.
Anal. (C₁₂H₁₆NO₂Cl) : C, H, N, Cl (calculado 13.24 %, encontrado 13.93 %).

EJEMPLO 6

30 *Preparación de la DL-4-hidroxi-4-(4'-fluorofenil)hexanamida, DL-F-HEPB (6)*

El compuesto 6 se preparó mediante una condensación entre la 4'-fluoropropiofenona y el succinato de dietilo, en presencia de hidruro de sodio, seguida por una ciclización bajo condiciones ácidas para producir la DL-5-etil-5-

(4'-fluorofenil)butirolactona (6a). El tratamiento de ésta con amoníaco bajo presión produjo 6 (Fig. 4).

A. Preparación de la DL-5-etil-5-(4'-fluorofenil)butirolactona (6a)

A una solución que contenía: 4'-fluoropropiofenona (15.2 g, 0.1 moles), benceno 5 (100 ml), succinato de dietilo (52.2 g, 0.3 moles), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le adicionó hidruro de sodio (7.2 g, 0.3 moles) y etanol absoluto (1.5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 h en un baño con hielo. Después se acidificó con ácido acético (21 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con cuatro porciones de 50 ml de éter etílico cada una. Se separó la 10 fase orgánica y la solución acuosa se extrajo con 4 porciones de 50 ml de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución de Na_2CO_3 al 5 %. La solución alcalina se acidificó con H_2SO_4 al 98 % y se extrajo con dos porciones de 50 ml de éter etílico cada una. La fracción etérea de la fase ácida se reunió con la extraída de la fase alcalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, 15 se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo aceitoso obtenido (23.2 g), está compuesto principalmente por productos de condensación. Este producto aceitoso, ácido acético glacial (80 ml), HBr al 48 % (53 ml) y agua (27 ml), se refluxaron durante 26 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con 4 porciones de 50 ml de 20 éter etílico cada una. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución de NaHCO_3 al 5 % y la fase etérea se guardó. La fase alcalina se acidificó con H_2SO_4 al 98 % y se extrajo con dos porciones de 50 ml de éter etílico cada una. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo obtenido se trató otra vez con HBr como se mencionó previamente. La fracción etérea de éste 25 segundo tratamiento se reunió con la solución etérea separada inicialmente de la reacción original. Estas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se destiló fraccionadamente a presión reducida obteniéndose 16.5 g (79.3 %) de 6a, p.eb. 164-165 °C / 7 mm Hg ; RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 0.8 (t, 3H, - CH_3), 2.0 (q, 2H, - CH_2Me), 2.5 (s, 4H, - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 6.9-7.5 (m, 4H, H fenilo) ; IR (CHCl_3) : 1760 cm^{-1} .

B. Preparación de la DL-4-hidroxi-4-(4'-fluorofenil)hexanamida (6)

Una mezcla de 6a (104 g, 0.5 moles) y amoníaco líquido (200 ml), se calentó en una bomba Parr a 100-105 °C (68 atm) durante 2 h. Se eliminó el exceso de amoníaco y el residuo sólido se recrystalizó con agua obteniéndose 73.9 g (65.7 %) de 6, p.f. 97-98 °C ; RMN-¹H (CDCl₃/DMSO-d₆) δ : 0.8 (t, 3H, -CH₃), 1.9 (m, 5 6H, -CH₂Me and -CH₂-CH₂-) , 5.0 (s, 1H, -OH), 6.8 (bs, 1 H, -NH-), 7-7.7 (bs, 1H, -NH-), 7-7.7 (m, 4H, H fenilo) ; IR (KBr) : 3310, 3150, 1660 cm⁻¹. Anal. (C₁₂H₁₆NO₂F) : C, H, N, F.

EJEMPLO 7

Actividad anticonvulsionante

10 A. Métodos generales

Se utilizaron ratones albino macho de la cepa CD-1 (Instituto Nacional de Virología, México D. F.), de 18 a 25 g de peso, los cuales se colocaron en jaulas en grupos de 20. Los ratones se mantuvieron a temperatura ambiente (20-24 °C), con agua y croquetas (marca Blue Bonnet) *ad libitum*, con un ciclo 15 de 12-h luz-oscuridad (la luz se encendía a las 6.00 a. m.). Los compuestos 2, 4, 6, DL-HEPA, DL-HEPP y DL-HEPB, fueron disueltos en agua, mientras que los compuestos 1, 3 y 5 se disolvieron en una solución de polietilenglicol 400 al 30 % en agua. La vía de administración de todos los compuestos fué intraperitoneal (i.p.). Se determinó la dosis de pentilenotetrazol que produjo 20 convulsiones y muerte en 100 % de los ratones (CD₁₀₀) y ésta se utilizó en las evaluaciones realizadas. El valor de CD₁₀₀ obtenido para el pentilenotetrazol fué de 100 mg kg⁻¹. Para cada compuesto, se evaluó el tiempo óptimo de actividad anticonvulsionante antes de determinar las curvas dosis-respuesta. Para éstas últimas, el pentilenotetrazol se administró vía i.p., 100 mg kg⁻¹, a 5 grupos de 25 10-20 ratones que habían previamente recibido los compuestos, y la supresión de los ataques clónicos y de la muerte se consideró el punto final de la evaluación. El vehículo fué inactivo en todas las pruebas realizadas. Las DE₅₀ y los intervalos de confianza al 95 % fueron calculados por el método de Litchfield and Wilcoxon (Tabla 1). Ver Litchfield y cols., *J. Pharmacol. Exp.* 30 *Ther.* 96, 99 (1949).

Tabla 1

COMPUESTO	DE ₅₀ (mg kg ⁻¹) PTZ ^{a)}	Ki ± SEM ^{b)} μmol/l
DL-CI-HEPA, 1	16 (12-20) ^{c)}	0.030 ± 0.001
5 DL-F-HEPA, 2	49 (43-56)	15.38 ± 1.742
DL-HEPA	61 (55-68)	0.075 ± 0.010
DL-CI-HEPP, 3	20 (19-22)	0.031 ± 0.007
DL-F-HEPP, 4	43 (34-54)	7.297 ± 0.730
DL-HEPP	54 (48-61)	0.082 ± 0.005
10 DL-CI-HEPB, 5	26 (23-31)	20.92 ± 2.351
DL-F-HEPB, 6	46 (41-51)	7.578 ± 1.758
DL-HEPB	56 (51-61)	0.099 ± 0.020
GABA	---	0.045 ± 0.007
R-Baclofén	---	0.070 ± 0.009
15 DL-Baclofén	---	0.124 ± 0.015
DL-2-Hidroxi-saclofén	---	2.814 ± 0.546

a) Ataques provocados por el pentilenotetrazol (PTZ) en ratones. b) Constantes de inhibición ± errores estándar de las medias. c) intervalos de confianza al 95 %.

B. Duración de la actividad anticonvulsionante.

- 20 A grupos de 15 a 30 ratones se les administraron los compuestos 2, 4, 6, DL-HEPA, DL-HEPP y DL-HEPB (100 mg kg⁻¹ i.p.) y se evaluó a diferentes tiempos la protección contra las convulsiones y muerte provocadas por el pentilenotetrazol, a dosis de 100 mg kg⁻¹ i.p..

Tabla 2

Compuesto	% Protección ^{a)}					
	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
DL-HEPA	93±7	65±7	67±11	50±0	35±7	25±7
DL-F-HEPA, 2	100±0	100±0	91±1	96±6	90±0	70±14
DL-HEPP	95±6	88.9±0	60±14	55±7	40±14	b)
30 DL-F-HEPP, 4	100±0	b)	78±4	71±2	75±7	b)
DL-HEPB	95±7	70±0	40±14	33±9	25±7	15±7
DL-F-HEPB, 6	100±0	100±0	75±7	81.8±0	45±7	50±14

a) Media ± SD. b) No evaluado.

- C. Antagonismo del clorhidrato de R-baclofén sobre la actividad anticonvulsionante del compuesto 3 y del DL-HEPP.

A tres grupos de 10 ratones se les administró por separado ya sea el compuesto 3 (25 mg kg⁻¹ i. p.) ó el DL-HEPP (100 mg kg⁻¹ i.p.), y después se les inyectó a cada grupo el clorhidrato de R-baclofén a diferentes dosis (5-25 mg kg⁻¹ i.p.). Se evaluó, a los 30 min, la protección contra las convulsiones y muerte provocadas por el pentilenotetrazol (100 mg kg⁻¹ i.p.) (Fig. 5).

A tres grupos controles de 10 ratones se les administró por separado ya sea el clorhidrato de R-baclofén ($25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ i.p.}$), el DL-HEPP ($100 \text{ mg kg}^{-1} \text{ i.p.}$) ó el compuesto 3 ($25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ i. p.}$), y se evaluó, a los 30 min, la protección contra las convulsiones y muerte provocadas por el pentilenotetrazol ($100 \text{ mg kg}^{-1} \text{ i.p.}$) (Fig. 5). En las evaluaciones farmacológicas realizadas el clorhidrato de R-baclofén no presentó actividad anticonvulsionante, a dosis de 25 mg kg^{-1} , contra las convulsiones y muerte provocadas por el pentilenotetrazol. Se determinó la mortalidad en tres grupos controles de 10 ratones a los cuales se les administró por separado las combinaciones ya sea del DL-HEPP ($100 \text{ mg kg}^{-1} \text{ i.p.}$) ó del compuesto 3 ($25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ i.p.}$), con el clorhidrato de R-baclofén ($25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ i.p.}$). No se observó ninguna muerte en los grupos controles de ratones, a los cuales se les administraron las combinaciones del clorhidrato de R-baclofén con el compuesto 3 ó con el DL-HEPP.

EJEMPLO 8

15 Experimentos de unión con el R-[^3H]-baclofén

A. Métodos generales

Se utilizaron ratas Wistar macho (CINVESTAV-IPN, México D. F.), de 120 a 180 g de peso, las cuales se colocaron en jaulas en grupos de 20. Las ratas se mantuvieron a temperatura ambiente ($20\text{-}24^\circ\text{C}$), con agua y croquetas (marca Purina Chow) *ad libitum*, con un ciclo de 12-h luz-oscuridad (la luz se encendía a las 7.00 a. m.). Tanto las fenil alcohol amidas así como los compuestos estándar utilizados en el ensayo, se disolvieron en una solución de Tris-HCl 50 mmol/l - CaCl_2 2.5 mmol/l , pH 7.4.

25 B. Inhibición por las fenil alcohol amidas de la unión específica del R-[^3H]-baclofén, a los receptores GABA_B , de membranas sinápticas de cerebro de rata

Las membranas sinápticas crudas fueron preparadas a partir de cerebro de rata y los experimentos de unión fueron realizados por triplicado de acuerdo esencialmente al método publicado previamente. Ver Bowery et al., *Br. J. Pharmacol.* **78**, 191 (1983). Se determinó la concentración de cada compuesto que redujo el 50 % de la unión específica del R-[^3H]-baclofén (IC_{50}). Se analizaron los resultados de los datos de ya sea 2 ó 3 experimentos independientes realizados por triplicado. Se obtuvieron los valores de IC_{50} a

partir de las curvas de desplazamiento utilizando un análisis de regresión no lineal. Ver programa *PRISMA*, versión 1.0, Graph Pad Software Inc., San Diego, CA (USA). Posteriormente, los valores de IC_{50} se utilizaron para calcular las constantes de inhibición (K_i) (Tabla 1). Ver Cheng et al., *Biochem.*

5 *Pharmacol.* 22, 3099 (1973) y Bowery et al., citado arriba.

Puesto que la ley de patentes en México no permite patentar el uso de nuevos compuestos con actividad farmacológica, en las reivindicaciones de la presente solicitud de patente, se incluye el uso de las fenil alcohol amidas como anticonvulsiantes.

10 Será entendido que la descripción precedente ejemplifica preferentemente lo más importante de la invención, y que la invención no está limitada a las formas específicas mostradas. Por ejemplo, varios derivados de los compuestos ilustrados pueden realizarse por los métodos descritos. Estas y otras modificaciones pueden realizarse a partir de la invención sin alejarse de la
15 esfera de aplicación de la misma, tal y como se expresa en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. DL-2-hidroxi-2-(4'-clorofenil)butiramida.
2. DL-2-hidroxi-2-(4'-fluorofenil)butiramida.
3. DL-3-hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanamida.
- 5 4. DL-3-hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanamida.
5. DL-4-hidroxi-4-(4'-clorofenil)hexanamida.
6. DL-4-hidroxi-4-(4'-fluorofenil)hexanamida.
7. Un método para inhibir las convulsiones en un sujeto, el cual comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de la DL-2-hidroxi-2-(4'-
10 clorofenil)butiramida de la reivindicación 1.
8. Un método para inhibir las convulsiones en un sujeto, el cual comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de la DL-2-hidroxi-2-(4'-fluorofenil)butiramida de la reivindicación 2.
9. Un método para inhibir las convulsiones en un sujeto, el cual comprende la
15 administración a un sujeto de una cantidad efectiva de la DL-3-hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanamida de la reivindicación 3.
10. Un método para inhibir las convulsiones en un sujeto, el cual comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de la DL-3-hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanamida de la reivindicación 4.
- 20 11. Un método para inhibir las convulsiones en un sujeto, el cual comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de la DL-4-hidroxi-4-(4'-clorofenil)hexanamida de la reivindicación 5.
12. Un método para inhibir las convulsiones en un sujeto, el cual comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de la DL-4-hidroxi-4-(4'-
25 fluorofenil)hexanamida de la reivindicación 6.
13. Una serie homóloga de fenil alcohol amidas que se unen al receptor GABA_B.
14. Un compuesto conocido como DL-2-hidroxi-2-fenilbutiramida que se une al receptor GABA_B.
15. Un compuesto conocido como DL-3-hidroxi-3-fenilpentanamida que se une
30 al receptor GABA_B.
16. Un compuesto conocido como DL-4-hidroxi-4-fenilhexanamida que se une al receptor GABA_B.

17. Un compuesto conocido como DL-2-hidroxi-2-(4'-clorofenil)butiramida de la reivindicación 1 que se une al receptor GABA_B.
18. Un compuesto conocido como DL-2-hidroxi-2-(4'-fluorofenil)butiramida de la reivindicación 2 que se une al receptor GABA_B.
- 5 19. Un compuesto conocido como DL-3-hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanamida de la reivindicación 3 que se une al receptor GABA_B.
20. Un compuesto conocido como DL-3-hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanamida de la reivindicación 4 que se une al receptor GABA_B.
21. Un compuesto conocido como DL-4-hidroxi-4-(4'-clorofenil)hexanamida de
- 10 la reivindicación 5 que se une al receptor GABA_B.
22. Un compuesto conocido como DL-4-hidroxi-4-(4'-fluorofenil)hexanamida de la reivindicación 6 que se une al receptor GABA_B.
23. Un método para la síntesis de DL-2-hidroxi-2-(4'-cloro ó 4'-fluoro fenil)butiramidas el cual comprende:
- 15 A) Reacción entre la 4'-fluoropropiofenona ó la 4'-cloropropiofenona con una sal de cianuro bajo condiciones ácidas para formar un nitrilo; y
- B) transformar el grupo -CN del nitrilo en un grupo -NH₂ para formar las DL-2-hidroxi-2-(4'-cloro ó 4'-fluoro fenil)butiramidas.
25. Un método para la síntesis de DL-3-hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanamida el
- 20 cual comprende:
- A) Reacción entre la 4'-fluoropropiofenona con el sodio acetonitrilo para obtener el DL-3-hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanonitrilo; y
- B) transformar el grupo -CN del pentanonitrilo mencionado en un grupo -NH₂ para formar la DL-3-hidroxi-3-(4'-fluorofenil)pentanamida.
- 25 26. Un método para la síntesis de DL-3-hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanamida el cual comprende:
- A) Reacción entre la 4'-cloropropiofenona con el bromoacetato de etilo, en presencia de zinc, para obtener el DL-3-hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanoato de etilo; y
- 30 B) transformar el grupo éster del pentanoato mencionado en un grupo -NH₂ para obtener la DL-3-hidroxi-3-(4'-clorofenil)pentanamida.
27. Un método para la síntesis de DL-4-hidroxi-4-(4'-cloro ó 4'-fluoro fenil)hexanamidas el cual comprende:

- A) Reacción entre la 4'-fluoropropiofenona ó la 4'-cloropropiofenona con el succinato de dietilo en presencia de hidruro de sodio, seguido de una ciclización bajo condiciones ácidas para producir las lactonas; y
- B) transformación de las lactonas con amoníaco bajo presión en las DL-4-
5 hidroxi-4-(4'-cloro ó 4'-fluoro fenil)hexanamidas.

1/5

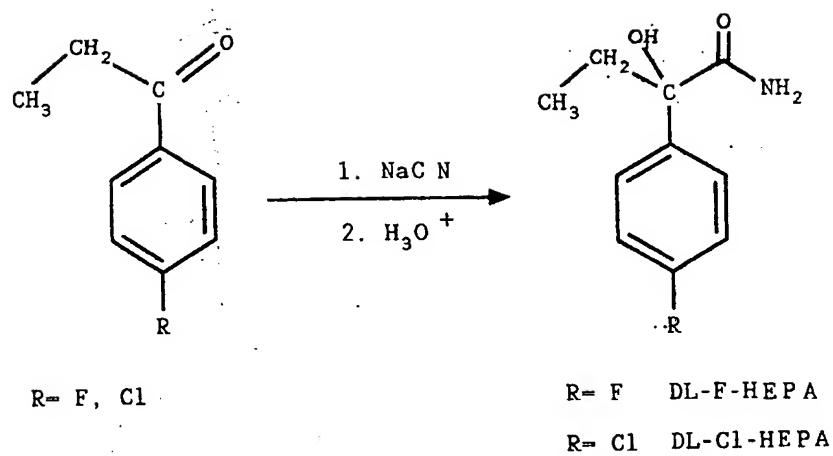


Figura 1

2/5

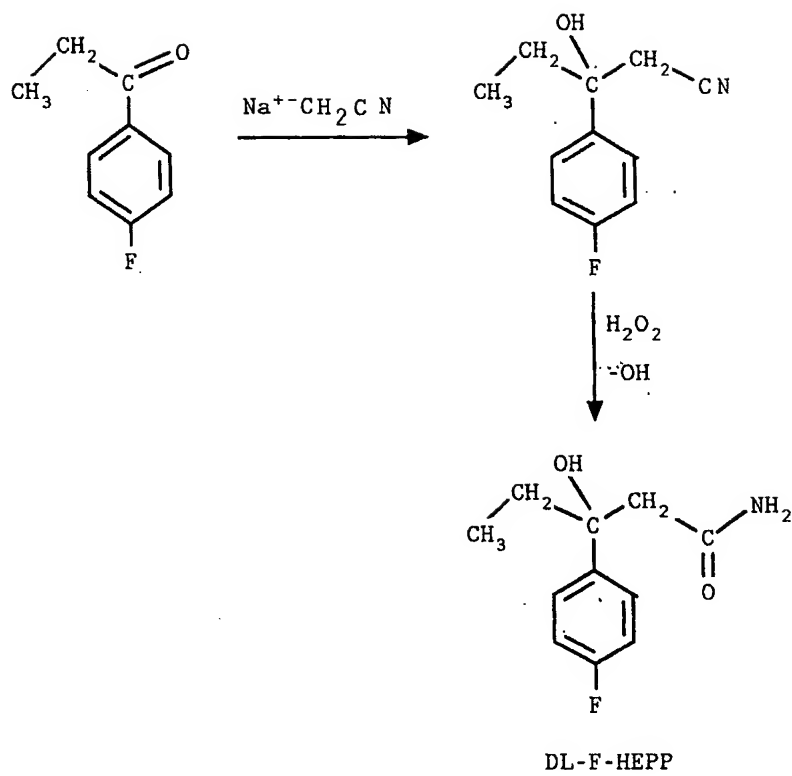


Figura 2

3/5

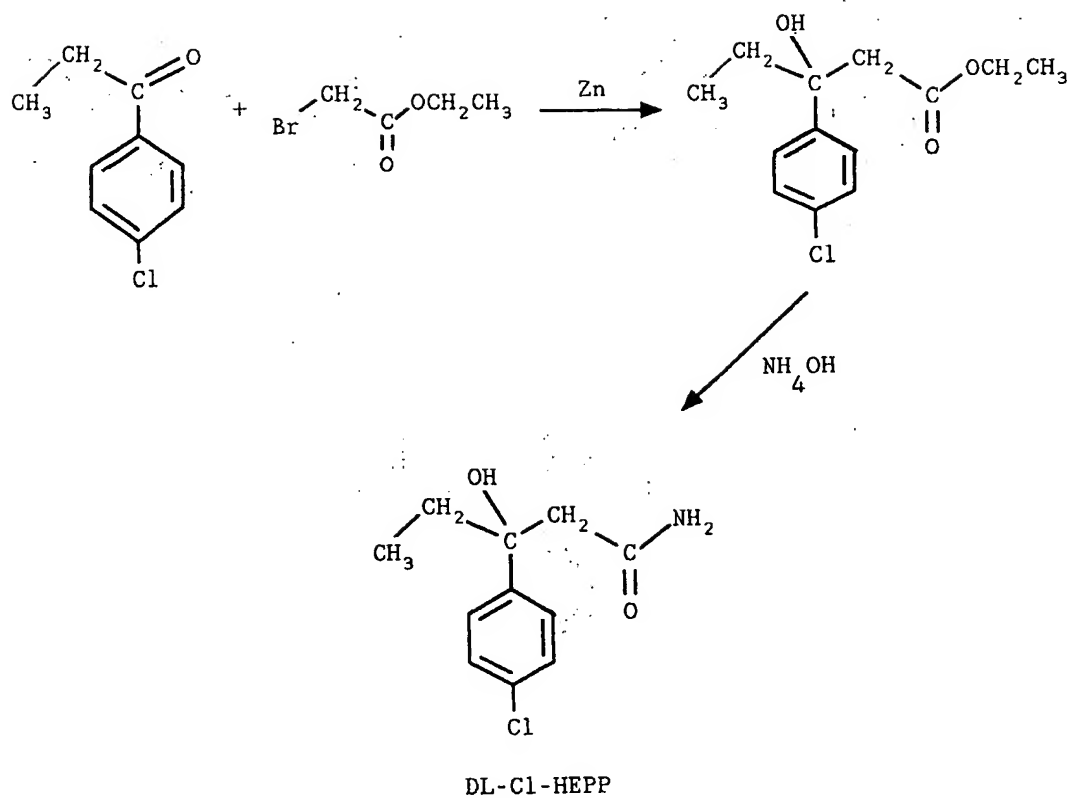


Figura 3

4/5

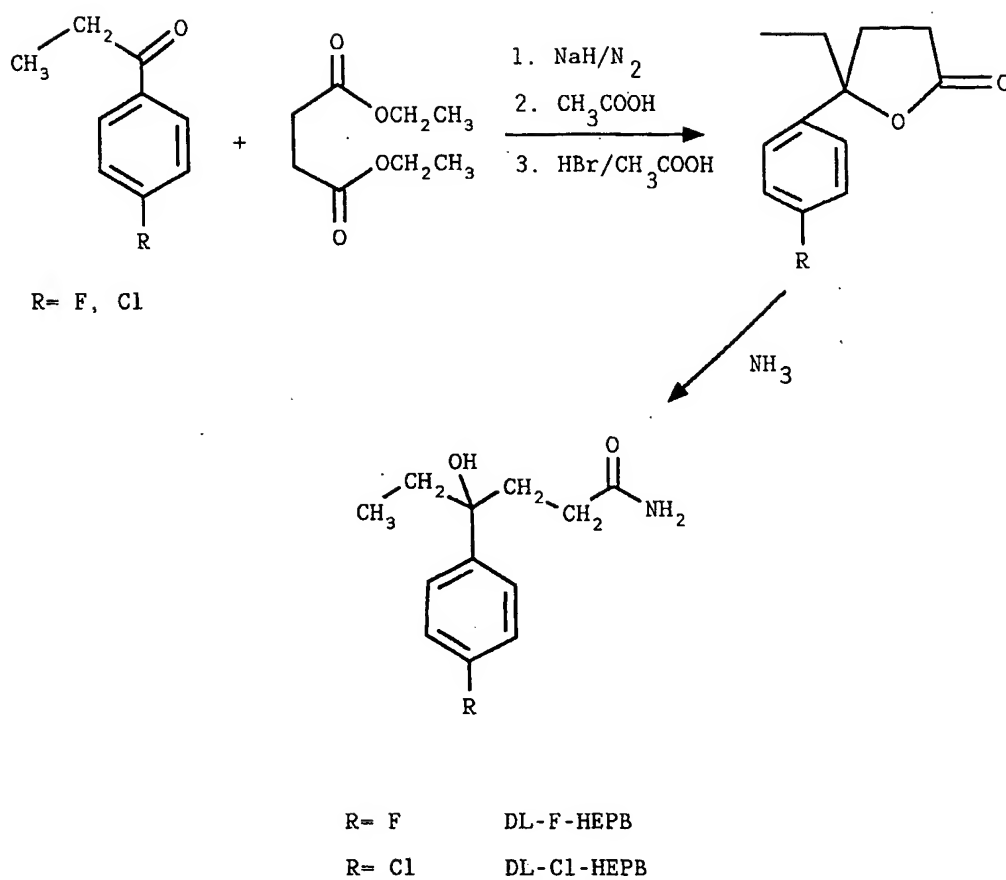


Figura 4

5/5

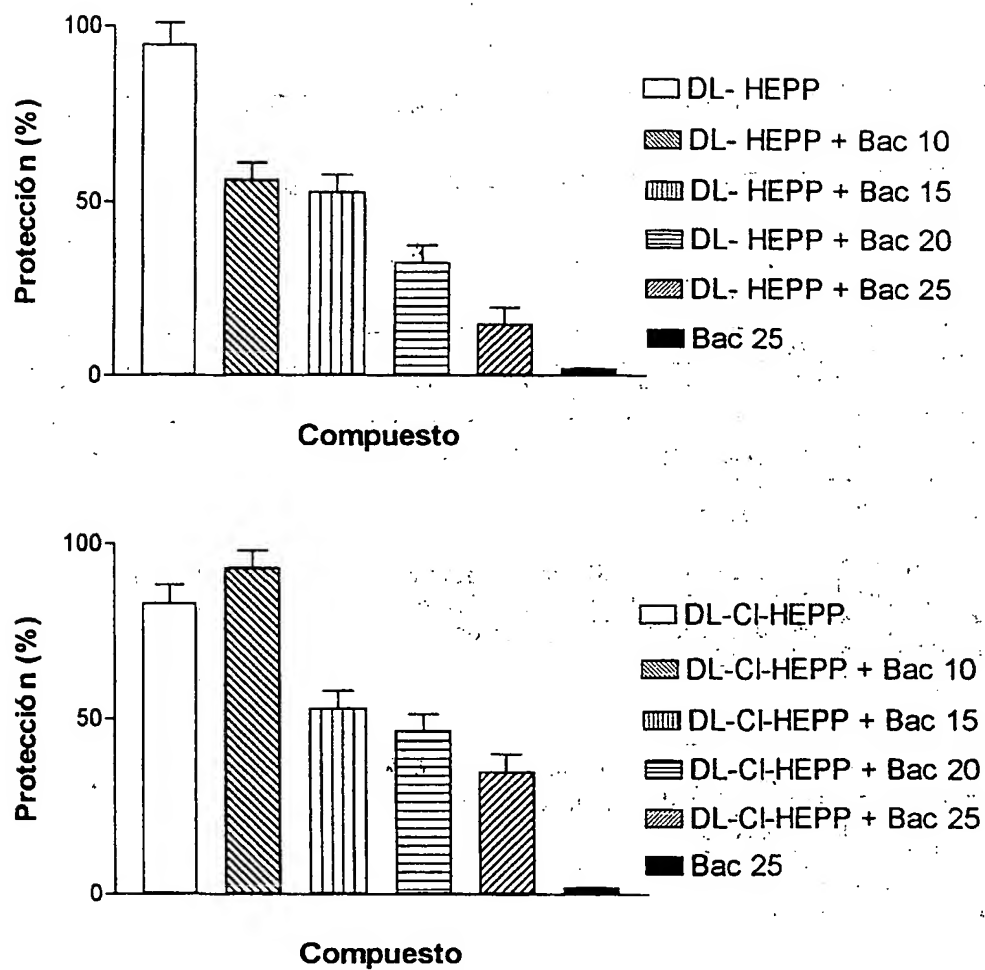


Figura 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/MX 99/00004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C235/34 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 463 125 A (SANDOVAL GUILLERMO C ET AL) 31 October 1995 see the whole document	13-16
X	MEZA-TOLEDO, S. E ET AL: "Stereoselective anticonvulsant activity of the enantiomers of (+-)-2-hydroxy-2-phenylbutyramide" ARZNEIM.-FORSCH. (1995), 45(7), 756-759 , XP002108123 see page 756	13-16
X	MEZA-TOLEDO, S. E. ET AL: "A new homologous series of anticonvulsants: phenyl alcohol amides." ARZNEIM.-FORSCH. (1990), 40(12), 1289-1291, XP002108124 see the whole document	13-16



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 1999

Date of mailing of the international search report

15/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sánchez García, J.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/MX 99/00004

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAPIA, RICARDO ET AL: "Neurophysiological and neurochemical studies on the action of the anticonvulsant .gamma.-hydroxy, .gamma.-ethyl, .gamma.-phenyl- butyramide" EPILEPSIA (N. Y.) (1979), 20(2), 135-45 , April 1979, XP002108125 see page 135 ----	13,16
P,X	CARVAJAL-SANDOVAL, GUILLERMO ET AL: "Synthesis and pharmacological evaluation of a new homologous series of (.+.)-p-fluoro-phenyl alcohol amide anticonvulsants" ARZNEIM.-FORSCH. (1998), 48(4), 349-352, April 1998, XP002108126 see page 350 ----	1-13, 17-27
P,X	MEZA-TOLEDO, SERGIO E. ET AL: "Synthesis of a new homologous series of 4-chlorophenyl alcohol amides, their anticonvulsant activity, and their testing as potential GABAB receptor antagonists" ARZNEIM.-FORSCH. (1998), 48(8), 797-801, August 1998, XP002108127 see page 798 ----	1-13, 17-27
P,X	MEZA-TOLEDO, SERGIO E. ET AL: "Inhibition of R-'3H!-baclofen binding to rat brain synaptic membranes by a homologous series of phenyl alcohol amides anticonvulsants and their evaluation as GABAB receptor blockers" ARZNEIM.-FORSCH. (1998), 48(11), 1051-1057, November 1998, XP002108128 see page 1052 -----	1-13, 17-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/MX 99/00004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5463125 A	31-10-1995	NONE	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/MX 99/00004

A. CLASIFICACIÓN DE LA INVENCIÓN CIP 6 C07C235/34 A61K31/165		
Según la clasificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) CIP 6 C07C A61K		
Otra documentación consultada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, y cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando sea adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
X	US 5 463 125 A (SANDOVAL GUILLERMO C ET AL) 31 Octubre 1995 ver el documento completo ---	13-16
X	MEZA-TOLEDO, S. E ET AL: "Stereoselective anticonvulsant activity of the enantiomers of (+-)-2-hydroxy-2-phenylbutyramide" ARZNEIM.-FORSCH. (1995), 45(7), 756-759 , XP002108123 ver página 756 ---	13-16
X	MEZA-TOLEDO, S. E. ET AL: "A new homologous series of anticonvulsants: phenyl alcohol amides." ARZNEIM.-FORSCH. (1990), 40(12), 1289-1291, XP002108124 ver el documento completo ---	13-16
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales		<input checked="" type="checkbox"/> Véase el Anexo de la familia de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados:		
"A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente "E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma "L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada) "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un empleo, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención "X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente "Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes		
Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 2 Julio 1999		Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional 15/07/1999
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Sánchez García, J.M.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°
PCT/MX 99/00004

C.(continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría	Identificación de los documentos citados, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
X	TAPIA, RICARDO ET AL: "Neurophysiological and neurochemical studies on the action of the anticonvulsant gamma.-hydroxy, gamma.-ethyl, gamma.-phenyl- butyramide" EPILEPSIA (N. Y.) (1979), 20(2), 135-45 , Abril 1979, XP002108125 ver página 135 ---	13,16
P,X	CARVAJAL-SANDOVAL, GUILLERMO ET AL: "Synthesis and pharmacological evaluation of a new homologous series of (.+-.)-p-fluoro-phenyl alcohol amide anticonvulsants" ARZNEIM.-FORSCH. (1998), 48(4), 349-352, Abril 1998, XP002108126 ver página 350 ---	1-13, 17-27
P,X	MEZA-TOLEDO, SERGIO E. ET AL: "Synthesis of a new homologous series of 4-chlorophenyl alcohol amides, their anticonvulsant activity, and their testing as potential GABAB receptor antagonists" ARZNEIM.-FORSCH. (1998), 48(8), 797-801, Agosto 1998, XP002108127 ver página 798 ---	1-13, 17-27
P,X	MEZA-TOLEDO, SERGIO E. ET AL: "Inhibition of R- ³ H-baclofen binding to rat brain synaptic membranes by a homologous series of phenyl alcohol amides anticonvulsants and their evaluation as GABAB receptor blockers" ARZNEIM.-FORSCH. (1998), 48(11), 1051-1057, Noviembre 1998, XP002108128 ver página 1052 -----	1-13, 17-22

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°

PCT/MX 99/00004

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5463125 A	31-10-1995	NINGUNO	

THIS PAGE BLANK (USPTO)